

## RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medoclav, 1000 mg/200 mg süste-/infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 1000 mg amoksitsilliini (amoksitsilliinnaatriumina) ja 200 mg klavulaanhapet (klavulaanhappe kaaliumisoolana).

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks viaal sisaldab 2,7 mmol naatriumi ja 1,0 mmol kaaliumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.  
Valge või peaaegu valge steriilne pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

- rasked kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonid (nagu mastoidiit, peritonsillaarsed infektsioonid, epiglottiit ja sinusiit, kui kaasnevad rasked süsteemsed sümptomid),
- kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud),
- olmetekkene pneumoonia,
- tsüstiit,
- püelonefriit,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, eriti tselluliit, loomahammustused, hamba raske abstsess koos edasiareneva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit,
- intraabdominaalsed infektsioonid,
- naiste genitaaltrakti infektsioonid.

Suurte kirurgiliste protseduuridega seotud infektsioonide profülaktika täiskasvanutel, mis hõlmab:

- seedetrakti,
- vaagnaõõne,
- pea- ja kaelapiirkonna,
- sapiteede operatsioone.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused on läbivalt toodud amoksitsilliini/klavulaanhappe sisaldusena, välja arvatud juhul, kui annused on esitatud üksikkomponentide kohta eraldi.

Medoclav'i individuaalse annuse valikul tuleb arvestada järgmist:

- arvatavaid haigustekitajaid ning nende tõenäolist tundlikkust antibiootikumide suhtes (vt lõik 4.4),
- infektsiooni raskust ja asukohta,
- patsiendi vanust, kehakaalu ja neerufunktsiooni (vt allpool).

Vajadusel tuleb kaaluda teist amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni (nt suurema amoksisilliini annusega ja/või teistsuguse amoksisilliini/klavulaanhappe suhtega) kasutamist, (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

See Medoclav'i süste- või infusioonilahuse pulber annab ööpäevase koguannuse 3000 mg amoksisilliini ja 600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Kui vajalikuks osutub amoksisilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni alternatiivne intravenoosne ravimvorm, et vältida klavulaanhappe liiga suurte ööpäevaste annuste manustamist.

Ravi kestus oleneb patsiendi ravivastusest. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi pikendamisel üle 14 päeva tuleb patsiendi seisundit eelnevalt hinnata (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Amoksisilliini/klavulaanhappe manustamissageduse osas tuleb järgida kohalikke juhiseid.

### Annustamine

#### Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga >40 kg

Lõigus 4.1 loetletud infektsioonide raviks: 1000 mg/200 mg iga 8 tunni järel

Profülaktikaks kirurgiliste protseduuride korral	<p>Protseduuride korral, mille kestus on alla 1 tunni, on Medoclav'i soovitatav annus 1000 mg/200 mg kuni 2000 mg/200 mg, mis manustatakse anesteesia induktsiooni ajal (annuste 2000 mg/200 mg saavutamiseks tuleb kasutada amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni alternatiivseid intravenoosseid ravimvorme).</p> <p>Protseduuride korral, mis kestavad üle 1 tunni, on Medoclav'i soovitatav annus 1000 mg/200 mg kuni 2000 mg/200 mg, mis manustatakse anesteesia induktsiooni ajal ning kuni kolm 1000 mg/200 mg annust 24 tunni jooksul.</p> <p>Kui operatsiooni ajal esinevad selged kliinilised infektsiooninähud, tuleb operatsioonijärgselt läbi viia tavaline intravenoosne või suukaudne ravikuur.</p>
--	---

#### Lapsed kehakaaluga <40 kg

Soovitatavad annused:

- 3 kuu vanused ja vanemad lapsed: 25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 8 tunni järel;
- lapsed vanuses alla 3 kuu või kehakaaluga alla 4 kg: 25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 12 tunni järel.

### Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

### Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine põhineb amoksitsilliini maksimaalsel soovitataval sisaldusel.

Annuseid ei ole vaja kohandada, kui patsiendi kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min.

### *Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga $\geq 40$ kg*

CrCl: 10...30 ml/min	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg kaks korda ööpäevas
CrCl < 10 ml /min	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüs	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg iga 24 tunni järel lisaks annus 500 mg/100 mg dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb)

### *Lapsed kehakaaluga <40 kg*

CrCl: 10...30 ml/min	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 12 tunni järel
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 24 tunni järel
Hemodialüüs	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 24 tunni järel lisaks annus 12,5 mg/2,5 mg kehakaalu kg kohta dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb).

### Maksakahjustus

Annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Manustamisviis

Medoclav on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Medoclav'i võib manustada kas aeglase intravenoosse süstimise teel 3...4 minuti jooksul otse veeni või 30...40 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Medoclav ei sobi intramuskulaarseks manustamiseks.

Alla 3 kuu vanustele lastele tohib Medoclav'i manustada ainult infusiooni teel.

Medoclav-ravi võib alustada intravenoosse preparaadiga ja lõpule viia sobiva suukaudse preparaadiga, kui see on antud patsiendi puhul sobiv.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Anamneesis raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne teise beetalaktaami suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

Anamneesis amoksitsilliini/klavulaanhappe manustamisest tingitud ikterus/maksakahjustus (vt lõik 4.8).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist amoksitsilliini/klavulaanhappega tuleb hoolikalt välja selgitada, kas varem on olnud ülitundlikkusreaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliinravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on olnud ülitundlikkust penitsilliinide suhtes ning atoopikutel. Allergilise reaktsiooni tekkides tuleb ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega lõpetada ning alustada vastavat alternatiivset ravi.

Kui on kinnitatud, et infektsiooni tekitaja(d) on amoksitsilliinile tundlik(ud), tuleb kaaluda üleminekut amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhiste.

Antud Medoclav'i preparaati ei sobi kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavad patogeenid on resistentsed beetalaktaamide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Kuna puuduvad spetsiifilised andmed T>MIK kohta ja andmed võrreldavate suukaudsete ravimvormide kohta on piiripealsed, ei pruugi see ravimvorm (ilma täiendava amoksitsillinita) sobida penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* raviks.

Krambid võivad tekkida neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamise korral (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleks vältida, kui kahtlustatakse infektsioosset mononukleoosi, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformne lööve.

Samaaegne allopurinooli kasutamine amoksitsilliinravi ajal võib suurendada võimalust allergiliste nahareaktsioonide tekkeks.

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Ravi alguses palavikuga, mädavillilise generaliseerunud erüteemi teke võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoossele pustuloosile (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb Medoclav ära jätta ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Peamiselt meestel ja eakatel on teatatud maksa kõrvaltoimetest ning see on tõenäoliselt seotud pikaajalise raviga. Neid juhte on väga harva teatatud ka lastel. Igas populatsioonis tekivad nähud ja sümptomid tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid mõningatel juhtudel ei pruugi need ilmned enne, kui ravi lõpust on möödunud mitu nädalat. Need on tavaliselt pöörduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on teatatud surmajuhtudest. Need on peaaegu alati tekkinud patsientidel, kellel esineb raske põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on tõenäoline kahjulik toime maksale (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliiti on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul (sh amoksitsilliin) ning selle raskusaste võib olla kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib kõhulahtisus antibiootikumravi ajal või järel. Kui peaks tekkima antibiootikumiga seotud koliit, tuleb Medoclav kohe ära jätta, pidada nõu arstiga ning alustada sobivat ravi. Sel juhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav perioodiliselt hinnata organsüsteemide funktsioone, sh neeru- ja maksafunktsiooni ning vereloomet.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva teatatud protrombiiniaja pikenemisest. Kui samaaegselt määratakse antikoagulante, on vajalik asjakohane jälgimine. Soovitud antikoagulatiivse toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annuseid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel tuleks annust kohandada vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel diurees on langenud, on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav diurees, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriinis glükoosisisalduse määramisel kasutada alati ensümaatilist glükoosoksüdaasi meetodit, sest mitteensümaatilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi.

Medoclav'i koostises olev klavulaanhape võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist erütrotsüütide membraanidega, andes valepositiivse Coombsi testi.

Positiivseid testitulemusi on kirjeldatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi kasutamisel amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel, kes järgnevalt leiti olevat *Aspergillus* infektsiooni vabad. Teatatud on ristreaktsioone mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranoosidega Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi puhul. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet kasutavatel patsientidel saadud positiivseid testitulemusi tõlgendada ettevaatusega ja kinnitada muude diagnostiliste meetodite abil.

Ravim sisaldab 62,9 mg (2,7 mmol) naatriumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

Ravim sisaldab 39,3 mg (1,0 mmol) kaaliumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb neerufunktsiooni langus või kes on kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialdaselt kasutatud ning koostoimetest ei ole teatatud. Kuid kirjanduses on teateid rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemisest patsientidel, kes kasutasid atsenokumarooli või varfariini koos amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb amoksitsilliini lisamise või ärajätmise järgselt hoolikalt jälgida protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhet. Lisaks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

##### Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, suurendades toksilisust.

##### Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini sekretsiooni neerutorukestes. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib viia amoksitsilliini (kuid mitte klavulaanhappe) sisalduse pikaajalise suurenemiseni veres.

### Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili (MPA) saavatel patsientidel on täheldatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annuse manustamise eelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini pluss klavulaanhappega. Annuse manustamise eelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata muutusi MPA kogu ekspositsioonis. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Amoksitsilliini/klavulaanhappe raseduseaegse kasutamise kohta saadaolevad piiratud andmed inimesel ei viita kaasasündinud väärarengute riski tõusule. Ühes uuringus kirjeldati naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, et profülaktiline ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastsündinutel. Ravimi kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui arst seda hädavajalikuks peab.

### Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (pole teada klavulaanhappe mõju rinnaga toidetavale imikule). Rinnapiimatoidul olevatel imikutel võib tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu tuleb imetamine katkestada.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast seda, kui arst on hinnanud kasu ja riskide suhet.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toimeid autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole uuritud. Tekkida võivad aga kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on olnud kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Järgnevalt on loetletud Medoclav'i kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid:

Väga sage (>1/10)

Sage ( $\geq 1/100$  kuni <1/10)

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni <1/100)

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni <1/1000)

Väga harv (<1/10 000),

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
Mukokutaanne kandidoos	Sage
Mittetundlike mikroorganismide vohamine	Teadmata
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata

Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine <sup>1</sup>	Teadmata
<u>Immuunsüsteemi häired<sup>10</sup></u>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Krambid <sup>2</sup>	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Tromboflebiit <sup>3</sup>	Harv
<u>Seedetraktihäired</u>	
Diarröa	Sage
Iiveldus	Aeg-ajalt
Oksendamine	Aeg-ajalt
Seedehäired	Aeg-ajalt
Antibiootikumiga seotud koliit <sup>4</sup>	Teadmata
<u>Maksa- ja sapiteede häired</u>	
ASAT ja/või ALAT aktiivsuse tõus <sup>5</sup>	Aeg-ajalt
Hepatiit <sup>6</sup>	Teadmata
Kolestaatiline ikterus <sup>6</sup>	Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused<sup>7</sup></u>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
<i>Erythema multiforme</i>	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermise nekrolüüs	Teadmata
Villiline eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos (AGEP) <sup>9</sup>	Teadmata
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria <sup>8</sup>	Teadmata
<sup>1</sup> vt lõik 4.4 <sup>2</sup> vt lõik 4.4 <sup>3</sup> süstekohal <sup>4</sup> Sealhulgas pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4). <sup>5</sup> Beetalaktaamantibiootikumide saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT aktiivsuse mõõdukat tõusu, kuid nende leidude olulisus ei ole teada. <sup>6</sup> Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide puhul (vt lõik 4.4). <sup>7</sup> Allergilise dermatiidi tekkides tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4). <sup>8</sup> Vt lõik 4.9 <sup>9</sup> Vt lõik 4.4 <sup>10</sup> Vt lõigud 4.3 ja 4.4	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Üleannustamise sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliiniga seotud kristalluuriat, mis osadel juhtudel on põhjustanud neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamisel võivad tekkida krambid. Kirjeldatud on amoksitsilliini sadestumist põiekateetrites, seda eelkõige suurte annuste intravenoosel manustamisel. Seetõttu tuleb põiekateetri läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

### Mürgistuse ravi

Seedetrakti sümptomeid ravitakse sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet võib vereringest eemaldada hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Penitsilliinide kombinatsioonid, k. a. beeta-laktamaasi inhibiitorid  
ATC-kood: J01CR02.

#### Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibootikum), mis pärsib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatud kui penitsilliini siduvad valgud, PBPD) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu ehituslik osa. Peptidoglükaani sünteesi pärssimine nõrgendab rakuseina, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik beetalaktamaaside suhtes, mida toodavad resistentsed bakterid ning seetõttu ei toimi ainult amoksitsilliin neid ensüüme tootvatesse haigustekitajatesse.

Klavulaanhape on penitsilliinidega ehituslikult sarnane beetalaktaam. See inaktiveerib osad beetalaktamaasi ensüümid, hoides seeläbi ära amoksitsilliini inaktiveerimise. Klavulaanhape üksi ei anna kliiniliselt kasulikku antibakteriaalset toimet.

#### Farmakokinetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksitsilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg (T>MIK).

#### Resistentsuse mehhanismid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kaks peamist resistentsuse mehhanismi on:

- inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida klavulaanhape ei inhibeeri, sealhulgas klassid B, C ja D;
- penitsilliini siduvate valkude muutumine, mis vähendab antibootikumi afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba (*efflux pump*) mehhanismide mitteläbitavus võib põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust.

#### Murdepunktid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe MIK murdepunktid pärinevad EUCASTi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) testidest.



Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid (mikrogrammi/ml)		
	tundlik	vahepealne	resistentne
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivne stafülokokk <sup>2</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
Enterokokid <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1...2	> 2
Enterobakterid <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitteseotud murdepunktid <sup>1</sup>	≤ 2	4...8	> 8

<sup>1</sup> Amokitsilliini kontsentratsioonide kohta teatatud väärtused. Tundlikkusetesti eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsioon fikseeritud 2 mg/l.

<sup>2</sup> Teatatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.

<sup>3</sup> Tabelis toodud murdepunktid põhinevad ampitsilliinil.

<sup>4</sup> Resistentsuse lävi R>8 mg/l tagab, et kõik resistentsuse mehhanismidega isolaadid loetakse resistentseteks.

<sup>5</sup> Tabelis toodud murdepunktid põhinevad bensüülpenitsilliinil.

Resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul valitud liikide suhtes ja eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav järgida kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta. Vajadusel tuleb küsida eksperdi arvamust, kui kohalik resistentsuse levimus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral on küsitav.

Sageli tundlikud liigid
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinile tundlik) <sup>f</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ja teised beetahemolüütilised streptokokid
<i>Streptococcus viridans</i> grupp
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>§</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Algselt resistentsed organismid
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp.
<i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Teised mikroorganismid</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel. <sup>£</sup> Kõik metitsilliinile resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes. <sup>§</sup> Kõik beetalaktamaaside poolt mittevahendatud amoksitsilliiniresistentsusega liigid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mis on resistentne penitsilliinile, ei tohi ravida amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaadiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4). <sup>2</sup> Osades EL riikides on teatatud langenud tundlikkusega tüvesid esinemissagedusega üle 10%.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Järgnevalt on toodud farmakokineetika tulemused uuringutest, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet manustati tervetele vabatahtlikele annuses 500 mg/100 mg või 1000 mg/200 mg intravenoosse boolusena.

Keskmised (± SD) farmakokineetilised parameetrid					
<i>Intravenoosne boolus</i>					
Manustatud annus	Amoksitsilliin				
	Annus	Keskmine maks. konts. seerumis (mikrogrammi/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Eritumine uriiniga (% 0...6 tundi)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulaanhape					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape					

### Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu klavulaanhapest ja 18% kogu amoksitsilliinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on amoksitsilliinil 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel 0,2 l/kg. Pärast intravenooset manustamist on nii amoksitsilliini kui ka klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhukudedes, nahas, rasvkoos, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas.

Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi suhtes viiteid olulisele ravimist pärit ainete koeretentsioonile. Sarnaselt enamikele penitsilliinidele eritub ka amoksitsilliin rinnapiima. Rinnapiimas on ka klavulaanhapet minimaalsetes kogustes (vt lõik 4.6).

#### Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsillaanhappena kogustes, mis moodustavad algannusest kuni 10...25%. Klavulaanhape metaboliseeritakse inimorganismis ulatuslikult ning väljutatakse uriini ja väljaheidetega ning väljahingatava õhuga süsinikdioksiidina.

#### Eritumine

Amoksitsilliini väljutatakse peamiselt neerude kaudu, klavulaanhape eritub nii renaalselt kui ka mitterenaalselt.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja ligikaudu 40...65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast ühekordset 500/100 mg või ühekordset 1000/200 mg intravenooset boolust. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amoksitsilliinist ja 27...60% klavulaanhapest 24-tunnise perioodi jooksul. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist. Probenetsiidi samaaegsel manustamisel amoksitsilliini eritumine viivitub, kuid klavulaanhappe eritumine neerude kaudu ei muutu (vt lõik 4.5).

#### Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3 kuu kuni 2 aasta vanustel ja suurematel lastel ning täiskasvanutel sarnane. Väga väikestel lastel (sh enneaegsed vastsündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustamise intervall olla suurem kui kaks korda ööpäevas, sest renaalne eritumistee ei ole veel küps. Et eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon langenud, tuleb annuseid valida hoolikalt ning võib olla kasulik neerufunktsiooni jälgida.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kogukliirens seerumis langeb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi langus on rohkem väljendunud amoksitsilliini suhtes, sest suurem osa amoksitsilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerupuudulikkuse korral vältida amoksitsilliini põhjendamatu kuhjumist, hoides klavulaanhappe taseme piisava (vt lõik 4.2).

#### Maksafunktsiooni kahjustus

Maksapuudulikkuse korral tuleks ravimit kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Amoksitsilliini/klavulaanhappega tehtud korduvtoksilisuse uuringud koertel näitasid maoärritust, oksendamist ning keele värvuse muutust.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole amoksitsilliini/klavulaanhappe ega selle komponentidega tehtud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## 6.1 Abiainete loetelu

Preparaat ei sisalda abiaineid.

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Medoclav'i ei tohi segada verepreparaatidega, valku sisaldavate lahuste, nt valgühüdrolüsaadid, ega intravenoossete lipiidide emulsioonidega.

Koosmanustamisel aminoglükosiididega ei tohi nimetatud antibiootikume segada samas süstlas, infusioonikotis või manustada sama süsteemi kaudu, sest aminoglükosiidide toime võib inaktiveeruda. Medoclav'i ei tohi segada glükoosi, dekstraane või vesinikkarbonaati sisaldavate infusioonilahustega.

## 6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Intravenoosseks süstimiseks 20 ml süsteveega lahustatud ravim tuleb kohe ära kasutada. Ajavahemik lahustamise alguse ning manustamise lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui 20 minutit.

Intravenoosseks infusiooniks süsteveega lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Naatriumkloriidi 0,9% lahuse või Ringer-laktaadi lahusega lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25<sup>0</sup> C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml klaasviaal, mis on suletud kummikorgi ja alumiiniumkattega.

Pakendis on 1, 10, 25, 50 või 100 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseks lahustage 20 ml süsteveega.

Medoclav tuleb manustada aeglase 3...5 minutise intravenoosse süstena ning valmis lahus tuleb manustada 20 min jooksul pärast lahustamist. Manustada võib otse veeni või infusioonisüsteemi kaudu.

Teine võimalus on lahustada Medoclav süstevee, 0,9% naatriumkloriidi intravenoosseks manustamiseks mõeldud lahuse või Ringer-laktaadi intravenoosseks infusiooniks mõeldud lahusega. Selleks lisatakse 20 ml-s süstevees lahustatud Medoclav koheselt 100 ml-le infusioonilahusele (kasutades nt mini-kotti või *in-line* büretti).

Infundeerida 30...40 minuti jooksul ja lõpetada manustamine nelja tunni jooksul, kui lahjendamiseks kasutati süstevett, või kolme tunni jooksul, kui kasutati Ringer-laktaadi lahust või naatriumkloriidi

lahust intravenoosseks infusiooniks (0,9% w/v). Kasutamata jäänud antibiootikumi kogused tuleb minema visata.

Medoclav ei ole nii stabiilne, kui seda segada glükoosi, dekstraani või bikarbonaatide lahustega.

**Seetõttu ei tohi valmislahuseid segada nimetatud infusioonilahustega, kuid võib süstida samasse infusioonisüsteemi 3...4 minuti vältel.**

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Str,  
3011 Limassol  
Küpros

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

785412

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.05.2012  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 2.05.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2019